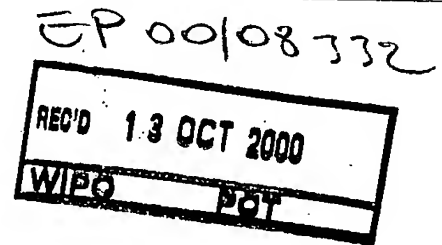


**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 199 43 317.8

Anmeldetag: 10. September 1999

Anmelder/Inhaber: LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, Andernach/DE

Erstanmelder:
LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH, Neuwied/DE

Bezeichnung: Kunststofffolien, insbesondere für die Verwendung in
einem dermalen oder transdermalen therapeutischen
System

IPC: A 61 L, C 23 C

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 20. Juli 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Faust

**Kunststofffolien, insbesondere für die Verwendung in einem
dermalen oder transdermalen therapeutischen System**

Die Erfindung betrifft beidseitig mit Metallen bedampfte Kunststofffolien, insbesondere für die Verwendung zur Reduzierung der Aufnahme von Wirkstoffen in einem dermalen oder transdermalen therapeutischen System, umfassend ein flächenhaftes, leicht flüchtige Hilfs- und/oder Wirkstoffe enthaltendes Substrat oder Reservoir, welches auf einer seiner Flächen mit einer für die Inhaltsstoffe impermeablen Rückschicht, und auf der Gegenfläche mit einer ablösbaren Schutzschicht zur Verhinderung von Verlust an Inhaltsstoffen bei längerer Lagerung abgedeckt ist.

Transdermale therapeutische Systeme (TTS) umfassen üblicherweise eine für Wirk- oder Hilfsstoff undurchlässige Rückschicht, eine wirkstoffhaltige Schicht und eine ablösbare Schutzschicht. Das Material, aus dem die undurchlässige Rückschicht und die ablösbare Schutzschicht hergestellt werden, ist üblicherweise so ausgewählt, daß es möglichst wenig Wirkstoff aufnimmt.

Bei leicht verdampfenden Wirkstoffen wie z.B. Nitroglycerin und Nikotin gestaltet sich die Auswahl der Materialien jedoch schwierig. Nach dem Stand der Technik verwendet man hierfür Kunststofffolien, die auf der Seite, die mit der wirkstoffhaltigen Schicht in Berührung kommt, einseitig mit Metall bedampft sind. Diese Maßnahme reicht jedoch nicht aus, um Wirkstoffverluste zufriedenstellend zu verhindern, die dadurch entstehen, daß Wirkstoff von den Schnittkanten des transdermalen therapeutischen Systems her entweicht, sich auf der offenen Seite der undurchlässigen Rückschicht und der ablösbaren Schutzschicht niederschlägt und vom Material dieser Schichten aufgenommen wird.

EP 0 186 019 beschreibt in Beispiel 1 ein transdermales therapeutisches System, welches in der wirkstoffhaltigen Schicht Nitroglycerin enthält, das an Lactose adsorbiert ist. Während der Lagerung verliert jedoch die wirkstoffhaltige Schicht Nitroglycerin, und zwar über einen Zeitraum von 12 Monaten ca. 16 %. Das bedeutet, daß das bekannte transdermale therapeutische System instabil ist und pharmazeutischen Anforderungen nicht entspricht.

DE 33 15 272 beschreibt ein transdermales therapeutisches System mit schichtenförmigem Wirkstoffreservoiraufbau. Nach Beispiel 1 wird als Wirkstoff Nitroglycerin verwendet, das an Lactose adsorbiert ist. Als Deckschicht bzw. für die ablösbare Schutzschicht werden Folien aus verschiedenen polymeren Substanzen verwendet, wie z.B. Polyethylenterephthalat, die einseitig mit Aluminium bedampft sein können. Die Ergebnisse aus Stabilitätsversuchen zeigen jedoch, daß im Verlauf von 15 Monaten die Reservoirschicht ca. 11 % Nitroglycerin verliert, wovon sich etwa 6 % in der Deckschicht und etwa 5 % in der ablösbaren Schutzschicht befinden. Ein Wirkstoffverlust von ca. 11 % in 15 Monaten ist aus pharmazeutischer Sicht unakzeptabel.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein dermales oder transdermales therapeutisches System, enthaltend leicht flüchtige Wirk- oder Hilfsstoffe, anzugeben, welches derartig ausgebildet ist, daß unter Überwindung der beim Stand der Technik auftretenden, zu Verlusten an Wirk- und Hilfsstoff führenden Schwierigkeiten und technischen Grenzen selbst bei längerer Lagerung derartige Verluste nahezu vollständig vermieden werden.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß die Aufgabe durch eine beidseitige Bedampfung von Kunststofffolien mit Metall gemäß Hauptanspruch gelöst wird.

Die auf die Kunststofffolien aufgedampfte Metallmenge kann 10 - 500 mg/m², bevorzugt aber 40 - 200 mg/m² pro Seite betragen, wobei die Kunststofffolien bevorzugt mit Aluminium bedampft werden.

Die beidseitig mit Metall bedampften Kunststofffolien können ein- oder beidseitig abhäsiv ausgerüstet sein. Dies ist vor allem dann erforderlich, wenn die beidseitig mit Metall bedampfte Kunststofffolie als ablösbare Schutzschicht verwendet wird. Zum abhäsiven Ausrüsten der beidseitig mit Metall bedampften Kunststofffolien werden üblicherweise Silikonpolymere verwendet.

Die Kunststofffolien können ausgewählt sein aus der Gruppe von Polyester, Polyethylen, Polypropylen, Polyamid, Polyurethan, Polyvinylchlorid, Polyvinylidenchlorid, Polyvinylalkohol und Ethylenvinylacetat-Copolymeren.

Kunststofffolien können für sich allein zur Bedampfung mit Metallen verwendet werden, sie können jedoch auch miteinander kombiniert sein. Die Kunststofffolie kann also auch ein Laminat aus zwei oder mehreren verschiedenartigen Kunststoffschichten sein.

Üblicherweise weisen die Kunststofffolien eine Dicke von 0,004 - 1,0 mm, bevorzugt 0,010 - 0,5 mm, auf.

Die beidseitig mit Metall bedampften Kunststofffolien, die auch abhäsiv ausgerüstet sein können, finden bevorzugt Verwendung bei der Herstellung von flächenförmigen Arzneimitteln mit leicht flüchtigen Inhaltsstoffen.

Die beidseitige Bedampfung der Kunststofffolien mit Metallen geschieht im Hochvakuum oder mit Unterstützung eines Plasmas und kann in einem oder mehreren Arbeitsgängen durchgeführt werden.

Beispiel 1

In eine Dünnschichtchromatographie-Glaskammer wurde so viel Nitroglycerin-Lactose-Verreibung (10 % Nitroglycerin) gegeben, daß der Boden gut bedeckt war. In den Dampfraum wurden Folienproben (16 cm²) eingehängt und in einen auf 40 °C erwärmten Trockenschrank gestellt. In Zeitabständen von 1,2 bzw. 3 Monaten wurden Proben entnommen. Diese wurden mit Methanol abgespült, um den adsorbierten Wirkstoff zu entfernen. Anschließend wurden die Prüflinge mit Methanol erschöpfend extrahiert und der Wirkstoff bestimmt.

Tabelle 1

Folientyp: 100 µm PET	Nitroglyceringehalt (µm/cm ²)		
	Lagerdauer (Monate)		
	1	2	3
beidseitig silikonisiert	0,96	0,88	1,28
einseitig mit Aluminium bedampft und beidseitig silikonisiert	0,71	0,55	0,85
beidseitig mit Aluminium bedampft und beidseitig silikonisiert	0,05	0,12	0,11

Wie die Ergebnisse (Tab. 1) zeigen, wird von einer beidseitig mit Aluminium bedampften und beidseitig silikonisierten PET-Folie (100 µm) nur etwa 1/10 der Nitroglycerinmenge einer nicht mit Aluminium bedampften Folie aufgenommen (bei 3-monatiger Lagerung bei 40 °C).

Beispiel 2

Die Versuchsbedingungen waren analog zu denen in Beispiel 1; als Wirkstoff wurde Nikotin verwendet.

Tabelle 2

Folientyp: 100 μm PET	Nikotin ($\mu\text{m}/\text{cm}^2$)		
	Lagerdauer (Monate)		
	1	2	3
beidseitig silikonisiert	0,24	0,59	0,75
einseitig mit Aluminium bedampft und beidseitig silikonisiert	0,22	0,41	0,68
beidseitig mit Aluminium bedampft und beidseitig silikonisiert	0,05	0	0,17

Wie die Ergebnisse belegen, ist auch hier durch die beidseitige Bedampfung mit Aluminium die Wirkstoffaufnahme einer 100 μm dicken PET-Folie deutlich reduziert.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Dermales oder transdermales therapeutisches System, umfassend ein flächenhaftes, leicht flüchtige Hilfs- oder Wirkstoffe enthaltendes Substrat oder Reservoir, welches auf einer seiner Flächen mit einer für die Inhaltsstoffe impermeablen Rückschicht, und auf der Gegenfläche mit einer ablösbaren, ebenfalls impermeablen Schutzschicht zur Verhinderung von Verlust der Inhaltsstoffe bei längerer Lagerung abgedeckt ist, dadurch gekennzeichnet, daß sowohl die Rückschicht, als auch die Schutzschicht aus Kunststofffolie besteht, welche beidseitig mit aufgedampftem Metall impermeabel beschichtet ist.
2. Therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die pro Flächeneinheit aufgedampfte Metallmenge bevorzugt 10 bis 500 mg/m², vorzugsweise 40 bis 200 mg/m², beträgt.
3. Therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß das aufgedampfte Metall Aluminium ist.
4. Therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die mit einer Metallschicht bedampften Kunststofffolien der Schutzschicht zumindest einseitig abhässig ausgerüstet sind.
5. Therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Kunststofffolien ausgewählt sind aus der Gruppe von Polyester, Polyethylen, Polypropylen, Polyamid, Polyurethan, Polyvinylchlorid, Polyvinylidenchlorid, Polyvinylalkohol und Ethylenvinylacetat-Copolymer.

6. Therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Kunststofffolien eine Dicke zwischen 0,004 und 1,0 mm, vorzugsweise zwischen 0,010 und 0,5 mm, besitzen.

7. Therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es als Inhaltsstoff Nitroglyzerin enthält.

8. Therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es als Inhaltsstoff Nikotin enthält.

9. Verfahren zur Herstellung von mit einer Metallschicht bedampften Kunststofffolien, dadurch gekennzeichnet, daß die Bedampfung zur Erzielung absolut impermeabler beidseitiger Metallschichten im Hochvakuum in wenigstens einem Arbeitsgang vorgenommen wird.

10. Verfahren zur Herstellung von mit einer Metallschicht bedampften Kunststofffolien, dadurch gekennzeichnet, daß die Bedampfung zur Erzielung absolut impermeabler Metallschichten mit Hilfe eines Plasmas in wenigstens einem Arbeitsgang vorgenommen wird.

11. Verwendung von Kunststofffolien nach den Ansprüchen 1 bis 10 zur Herstellung dermalen oder transdermalen therapeutischen Systeme, die leicht flüchtige Wirk- oder Hilfsstoffe enthalten.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Ein dermales oder transdermales therapeutisches System, umfassend ein flächenhaftes, leicht flüchtige Hilfs- oder Wirkstoffe enthaltendes Substrat oder Reservoir, welches auf einer seiner Flächen mit einer für die Inhaltsstoffe impermeablen Rückschicht, und auf der Gegenfläche mit einer ablösbaren, ebenfalls impermeablen Schutzschicht zur Verhinderung von Verlust der Inhaltsstoffe bei längerer Lagerung abgedeckt ist, ist dadurch gekennzeichnet, daß sowohl die Rückschicht, als auch die Schutzschicht aus Kunststoff- folie besteht, welche beidseitig mit aufgedampftem Metall impermeabel beschichtet ist.

